

Эффективность препарата энзалутамид у пациентов с метастатическим гормоночувствительным и кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы: собственный опыт

Т.В. Устинова[✉], t.v.rafeenko@gmail.com, Л.В. Болотина, А.А. Пайчадзе, А.А. Качмазов, А.А. Феденко, А.Д. Каприн

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

Резюме

Рак предстательной железы (РПЖ) в настоящее время является одним из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у мужчин. В структуре онкологической заболеваемости в России среди мужского населения РПЖ занимает 2-е место после рака легкого и 3-е место в структуре смертности. РПЖ у лиц моложе 40 лет отмечается редко, в среднем возраст заболевших составляет 50–70 лет. В течение последнего десятилетия опции лекарственного лечения пациентов с метастатическим РПЖ (мРПЖ) значительно расширились. Несмотря на то что андроген-депривационная терапия (АДТ) по-прежнему остается основным вариантом лечения, добавление цитотоксических и гормональных препаратов нового поколения улучшает онкологические результаты лечения пациентов с метастатическим гормоночувствительным (мГЧРПЖ) и кастрационно-рефрактерным РПЖ (КРРПЖ). Согласно результатам двух крупных рандомизированных исследований ARCHES и ENZAMET, на сегодняшний день препарат энзалутамид является стандартом лекарственной терапии не только при метастатическом и неметастатическом КРРПЖ, но и при мГЧРПЖ. В данной статье приведены клинические наблюдения, демонстрирующие высокую эффективность энзалутамида при различных формах РПЖ. В первом клиническом случае энзалутамид применялся при лечении метастатического гормоночувствительного РПЖ. На фоне данной терапии пациент без признаков прогрессирования заболевания находится 11 мес. Во втором клиническом случае энзалутамид применялся при лечении КРРПЖ, где также показал свою эффективность. На фоне данного варианта лечения отмечены положительная динамика по уровню ПСА, стабилизация процесса по данным радиологического обследования. Хотелось бы отметить, что без признаков прогрессирования заболевания пациент находится 9 мес. На сегодняшний день на фоне данного варианта лечения отмечен более длительный контроль над болезнью по сравнению с предыдущими опциями лекарственной терапии.

Ключевые слова: энзалутамид, эффективность, гормональная терапия, метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы, кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы

Для цитирования: Устинова Т.В., Болотина Л.В., Пайчадзе А.А., Качмазов А.А., Феденко А.А., Каприн А.Д. Эффективность препарата энзалутамид у пациентов с метастатическим гормоночувствительным и кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы: собственный опыт. *Медицинский совет*. 2021;(20):130–136. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-130-136>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy of enzalutamide in patients with metastatic hormone-sensitive and castration-refractory prostate cancer: authors' experience

Tatyana V. Ustinova[✉], t.v.rafeenko@gmail.com, Larisa V. Bolotina, Anna A. Paichadze, Andrei A. Kachmazov, Alexander A. Fedenko, Andrei D. Kaprin

Hertzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia

Abstract

Prostate cancer is one of the most common neoplasms in men. It currently ranks second in Russian Federation amongst male population in overall number of cases after only lung cancer and third in cancer mortality. Prostate cancer is rarely diagnosed in patients younger than 40 years old, with average age of diagnosis being between 50 and 70 years. A lot of different new treatment options were developed in the last decade for patients with metastatic prostate cancer (mPC). Despite androgen-deprivation remaining the standard of therapy, it has been proven that the addition of cytotoxic and hormonal drugs of new generation improves overall survival of patients with castration-sensitive and castration-resistant metastatic disease. Recently, enzalutamide became the new standard of care not only in castration-resistant mPC, but also in the setting of metastatic castration-sensitive prostate cancer, due to the data acquired in two large randomized trials ARCHES and ENZAMET. This article provides clinical examples demonstrating the effectiveness of enzalutamide in various forms of prostate cancer. In the first clinical case enzalutamide was used for the treatment of metastatic hormone-sensitive prostate cancer. On the background of this therapy, the patient without signs of disease progression is for 11 months. In the second clinical case enzalutamide was used for the treatment of CRPC, where it also showed its effectiveness. On the background of this treatment option, a positive dynamics of PSA level, stabilization of the process according to the data of radiological examination were noted. It should be noted that without signs of disease progression the patient is for 9 months. On the background of this treatment option, a longer control over the disease compared to previous treatment options is noted.

tamide was used in the treatment of castration-sensitive mPC. Currently, patient continues to receive this therapy with progression-free interval exceeding 11 months. In the second clinical case, enzalutamide has shown its efficacy in the setting of castration-resistant PC. Stable disease was achieved and as of right now patient has shown no signs of progression for 9 months, which is already a significantly better result in comparison with previous lines of treatment.

Keywords: enzalutamide, efficiency, hormone therapy, metastatic castration-sensitive prostate cancer, metastatic castration-resistant prostate cancer

For citation: Ustinova T.V., Bolotina L.V., Paichadze A.A., Kachmazov A.A., Fedenko A.A., Kaprin A.D. Efficacy of enzalutamide in patients with metastatic hormone-sensitive and castration-refractory prostate cancer: authors' experience. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(20):130–136. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-130-136>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы (РПЖ) в настоящее время является одним из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у мужчин. В структуре онкологической заболеваемости в России среди мужского населения РПЖ занимает 2-е место после рака легкого и 3-е место в структуре смертности. РПЖ у лиц моложе 40 лет отмечается редко, в среднем возраст заболевших составляет 50–70 лет. В 2019 г. в России было зарегистрировано 45 763 новых случая РПЖ, при этом средний возраст мужчин с впервые выявленным раком составил 69,5 года (в 2009 г. данный показатель был несколько выше – 70 лет). Стандартизованный показатель заболеваемости РПЖ в 2019 г. на 100 тыс. мужского населения в России соответствовал 67,19. При среднегодовом темпе прироста 5,58% прирост заболеваемости РПЖ с 2009 по 2019 г. достиг 80,44% [1].

В течение последнего десятилетия опции лекарственного лечения пациентов с метастатическим РПЖ (мРПЖ) значительно расширились, а отдаленные онкологические результаты лечения улучшились. В качестве химиотерапии были предложены различные схемы цитотоксических препаратов с включением митоксантрона, винорелбина, а также сочетанием цитостатиков [2–4]. Однако указанные схемы химиотерапии в лечении РПЖ не имели выраженного эффекта до момента публикации данных двух рандомизированных исследований с применением доцетаксела у больных кастрационно-рефрактерным (кастрационно-резистентным) метастатическим РПЖ (мКРРПЖ): TAX 327 – в монотерапии и SWOG 9916 – в комбинации с эстрамустином [5, 6]. В данных исследованиях продемонстрировано достоверное увеличение выживаемости на фоне применения доцетаксела по сравнению с химиотерапией митоксантроном. Объективный ответ на химиотерапию доцетакселом составил порядка 17%, снижение уровня ПСА более 50% наблюдалось почти у половины пациентов [5, 6].

Результаты последующих исследований демонстрируют высокую эффективность новых гормональных препаратов с антиандрогенным механизмом действия – энзалутамида и абиратерона как в 1-й линии терапии, так и после использования доцетаксела [7–10]. Достаточно длительный промежуток времени стандартом терапии больных с первично выявленным мРПЖ являлась только андроген-депривационная терапия (АДТ), но в проведен-

ных исследованиях не было получено данных о достоверном увеличении общей выживаемости пациентов при проведении АДТ. За последние 10 лет терапия мГЧРПЖ претерпела существенные изменения. Первым вариантом комбинированного подхода к лечению больных мГЧРПЖ, который показал достоверное увеличение выживаемости, явилась комбинация химиотерапии доцетакселом в сочетании с АДТ. В клиническое исследование III фазы CHAARTED было включено 790 мужчин с мГЧРПЖ, которые были рандомизированы на две группы: получавшие АДТ в сочетании с доцетакселом или только АДТ [11]. Пациенты получали доцетаксел в стандартной дозе 75 мг/м² 1 раз в 3 нед. в объеме 6 курсов. В исследовании был проведен анализ результатов общей выживаемости в зависимости от степени распространенности онкологического процесса. Было показано, что комбинированная терапия имела преимущество только у пациентов с большим объемом метастатического процесса, определяемого как наличие висцеральных метастазов и (или) как минимум 4 костных метастазов, при этом как минимум один очаг должен находиться за пределами позвоночного столба и таза (медиана общей выживаемости 51,2 мес. по сравнению с 34,4 мес. (относительный риск (ОР) 0,63; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,50–0,79), тогда как для пациентов с малым объемом метастатического процесса результаты терапии при применении только АДТ или АДТ в сочетании с доцетакселом были сопоставимы. Как и в исследовании CHAARTED, в исследовании STAMPEDE было показано достоверное увеличение медианы общей выживаемости при применении АДТ в сочетании с доцетакселом по сравнению с только АДТ у пациентов с мГЧРПЖ группы высокого риска прогрессирования [12].

В клиническое исследование III фазы GETUG-AFU 15 было включено 385 мужчин с мГЧРПЖ, которые были рандомизированы в группы, получавшие только АДТ или АДТ в сочетании с доцетакселом [13]. По результатам данного исследования оказалось, что в группе пациентов, получавших комбинированный вариант лечения, не было отмечено достоверного увеличения медианы общей выживаемости по сравнению с группой пациентов, получавших только АДТ (58,9 мес. по сравнению с 54,2 мес.; ОР 1,01; 95% ДИ 0,75–1,36). После публикации результатов CHAARTED в исследовании GETUG-AFU 15 был проведен анализ ретроспективно собранных данных, касающихся связи общей выживаемости со степенью распро-

страненности онкологического процесса [14]. По результатам данного анализа доказано, что у пациентов с большим объемом опухолевого процесса отмечена тенденция к увеличению показателей общей выживаемости, не достигшей на сегодняшний день статистической значимости (39,8 мес. по сравнению с 35,1 мес.; ОР 0,78; 95% ДИ 0,56–1,09). При малом объеме поражения различий в отношении общей выживаемости выявлено не было.

В исследование LATITUDE было включено 1199 мужчин с мГЧРПЖ, которые были рандомизированы в группы, получавшие АДТ в сочетании с абиратероном в стандартной дозировке 1000 мг в сутки или только АДТ [15]. В данное исследование включали больных с наличием как минимум двух факторов неблагоприятного прогноза: наличие трех и более костных метастазов, сумма баллов по шкале Глисона ≥ 8 , наличие висцеральных метастазов. Применение АДТ в сочетании с абиратероном привело к достоверному увеличению медианы общей выживаемости (53,3 мес. в группе комбинированного лечения и 36,5 мес. в группе только АДТ; ОР 0,66; 95% ДИ 0,56–0,77; $p < 0,0001$). Хотелось бы отметить, что увеличение выживаемости при добавлении абиратерона к АДТ у больных мГЧРПЖ было также подтверждено в исследовании STAMPEDE [16]. Необходимо уточнить, что препарат абиратерон по данному показанию в РФ не зарегистрирован.

В исследование PREVAIL было включено 1717 пациентов с мКРПЖ, которые были рандомизированы в группы, получавшие энзалутамид в сочетании с АДТ или только АДТ. В данном исследовании были достигнуты обе первичные конечные точки: общая и беспрогрессивная выживаемость. Выживаемость без радиологического прогрессирования через 12 мес. составила 65% среди пациентов, получавших энзалутамид, и 14% среди пациентов, получавших плацебо (снижение риска прогрессирования или смерти от РПЖ по сравнению с плацебо на 81%; ОР 0,19; 95% ДИ 0,15–0,23). При этом прием энзалутаида приводит к отсрочке химиотерапии на 17,2 мес. по сравнению с плацебо (ОР 0,35; 95% ДИ 0,3–0,4; $p < 0,001$) [17].

В клиническом исследовании III фазы AFFIRM исследовалась эффективность препарата энзалутамид во 2-й линии терапии мКРПЖ после доцетаксела. В данное исследование было включено 1199 пациентов, рандомизированных в соотношении 2 : 1 в группы, получавшие энзалутамид в стандартной дозе 160 мг в день или плацебо. Результаты исследования AFFIRM показали преимущество энзалутаида по сравнению с плацебо в отношении общей и беспрогрессивной выживаемости [18].

В исследовании PROSPER доказано, что энзалутамид достоверно увеличил медиану времени до развития метастатического процесса у пациентов с мКРПЖ: медиана выживаемости без метастазов составила 36,6 и 14,7 мес. соответственно – увеличение на 21,9 мес. (ОР 0,29; 95% ДИ 0,24–0,35; $p < 0,001$). Таким образом, энзалутамид достоверно снижает риск прогрессирования заболевания или смерти на 71% по сравнению с плацебо у пациентов с мКРПЖ [19]. Кроме того, энзалутамид привел к достоверному увеличению общей выживаемости

у данной группы пациентов со снижением риска смерти на 27% (ОР 0,73; 95% ДИ 0,61–0,89).

Результаты клинических исследований демонстрируют нам, что энзалутамид является одним из препаратов выбора терапии мКРПЖ в 1-й и 2-й линии лекарственного лечения, а также показывает свою эффективность в лечении пациентов с мКРПЖ.

Учитывая результаты клинических исследований, продемонстрировавших высокую эффективность и удовлетворительную переносимость энзалутаида в лечении пациентов с КРПЖ, были предприняты попытки исследования данного препарата для лечения пациентов с мГЧРПЖ. В 2019 г. получены первые результаты двух крупных рандомизированных исследований III фазы, в которых изучались эффективность и переносимость комбинации энзалутаида и АДТ у больных мГЧРПЖ по сравнению с АДТ.

В исследование ARCHES было включено 1150 мужчин с мГЧРПЖ, которые были рандомизированы в соотношении 1 : 1 в две группы: получавших энзалутамид в стандартной дозе 160 мг в сутки в сочетании с АДТ и плацебо в сочетании с АДТ. Стратификация выполнялась по степени распространенности онкологического процесса (высокая и низкая) и предшествующей химиотерапии доцетакселом (терапия не проводилась, 1–5 или 6 курсов). Высокая распространенность онкологического процесса оценивалась по критериям CHAARTED: 4 и более костных метастаза, один из которых находится вне осевого скелета (позвоночник и кости таза) или наличие висцеральных метастазов. Среди пациентов, включенных в исследование, высокая распространенность метастатического процесса была отмечена у 61,7% в группе энзалутаида и у 64,8% в группе плацебо соответственно. Первичной конечной точкой в данном исследовании являлась выживаемость без прогрессирования по данным радиологического обследования. Основными вторичными конечными точками являлись: общая выживаемость, время до ПСА-прогрессирования (prostate-specific antigen – простат-специфический антиген), время до инициации новой противоопухолевой терапии, частота встречаемости не поддающегося обнаружению уровня ПСА, частота развития объективного ответа. При первичном анализе данных медиана времени наблюдения за пациентами составляла 14,4 мес. К этому моменту 377 (32,8%) пациентов досрочно прекратили лечение, из них 135 (23,5%) в группе энзалутаида и 242 (42,0%) в группе плацебо. Основной причиной досрочного прекращения лечения было прогрессирование заболевания у 65 (11,3%) пациентов в группе энзалутаида и 171 (29,7%) в группе плацебо. Прогрессирование заболевания, по данным инструментальных методов обследования, или смерть зарегистрированы у 91 (15,9%) пациента в группе энзалутаида и у 201 (34,9%) в группе плацебо. Таким образом, результаты данного исследования показали, что добавление энзалутаида к АДТ у больных мГЧРПЖ привело к достоверному снижению риска прогрессирования заболевания или смерти на 61% (ОР 0,39; 95% ДИ 0,30–0,50; $p < 0,001$) [20].

Первичные результаты исследования были опубликованы в 2019 г., но на тот момент не было достигнуто необходимое количество событий для оценки общей выживаемости. На конгрессе ESMO 2021 были представлены финальные результаты по оценке общей выживаемости и времени до последующей противоопухолевой терапии. В исследовании ARCHES исходные характеристики пациентов были сопоставимы между группами. Однако оказалось, что пациенты в группе плацебо, не имевшие прогрессирования заболевания во время первичного анализа данных, имели более благоприятные характеристики заболевания.

На момент наблюдения (май 2021 г.) 397 (34,5%) пациентов продолжали лечение, при этом медиана наблюдения составила 44,6 мес. Средняя продолжительность лечения составила 40,2 мес. для энзалутамида + АДТ, 13,8 мес. для плацебо + АДТ и 23,9 мес. для пациентов группы плацебо, перешедших на терапию энзалутамидом. Комбинация энзалутамида + АДТ достоверно увеличивала общую выживаемость больных мГЧРПЖ по сравнению с плацебо + АДТ со снижением риска смерти на 34% (ОР 0,66; 95% ДИ 0,53–0,81; $p < 0,0001$). Хотелось бы отметить, что увеличение выживаемости наблюдалось независимо от ранее проведенной терапии доцетакселом, хотя для пациентов, ранее получивших такое лечение, достоверность полученных данных не была достигнута. Кроме того, при назначении энзалутамида в сочетании с АДТ увеличивалось время до последующей противоопухолевой терапии по сравнению с плацебо + АДТ. При анализе этих данных надо принимать во внимание то, что с учетом кроссовера ($n = 180$) 42% пациентов, исходно получавших АДТ + плацебо, получили терапию энзалутамидом и 70% пациентов, исходно получавших АДТ + плацебо, получили в последующем терапию, приводящую к наилучшим отдаленным результатам лечения. Более зрелые результаты исследования ARCHES демонстрируют достоверное увеличение общей выживаемости с разницей в 4% через 2 года, 9% – через 3 года и 14% – через 4 года. Разница в общей выживаемости становится более значимой при длительном наблюдении. Таким образом, результаты исследования ARCHES показали, что энзалутамид в сочетании с АДТ на сегодняшний день является стандартом лечения большинства подгрупп пациентов с мГЧРПЖ [21].

В исследование ENZAMET было включено 1125 больных мГЧРПЖ, которые были рандомизированы в группы, получавшие АДТ + энзалутамид и АДТ + нестероидные антиандрогены 1-го поколения. В исследовании допускалось одновременное проведение химиотерапии доцетакселом и пациенты могли получить не более двух курсов доцетаксела до рандомизации в исследование (всего допускалось 6 курсов доцетаксела). Высокая степень распространенности онкологического процесса выявлена у 52% пациентов в двух группах. Весь запланированный объем химиотерапии препаратом доцетаксел получили 159 (65%) из 243 пациентов группы энзалутамида и 181 (76%) из 238 – в группе контроля. При медиане наблюдения 34 мес. в группе АДТ + энзалутамид зарегистрировано 102 случая смерти, в группе АДТ + нестероидные антиандрогены 1-го поколения – 143 (ОР 0,67; 95% ДИ 0,52–0,86; $p = 0,002$). Трехлетняя общая выживаемость по методу Каплана – Майера составила 80% в группе энзалутамида и 72% в группе контроля. При проведении подгруппового анализа было выявлено, что у пациентов с высокой распространенностью онкологического процесса, получавших параллельно химиотерапию доцетакселом, влияние энзалутамида на увеличение общей выживаемости было менее значимым. Таким образом, комбинация энзалутамида с АДТ, по данным исследования ENZAMET, привела к достоверному увеличению общей выживаемости, выживаемости без клинического и биохимического прогрессирования по сравнению с группой контроля (комбинация АДТ с нестероидными антиандрогенами 1-го поколения).

В заключение хотелось бы сказать, что результаты двух рандомизированных исследований III фазы продемонстрировали высокую эффективность препарата энзалутамид при лечении мГЧРПЖ [22].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Пациент Б., 68 лет, обратился в 2020 г. в Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена (МНИОИ им. П.А. Герцена) с жалобами на затрудненное мочеиспускание. Из анамнеза известно, что в октябре 2020 г. при обследовании по месту жительства отмечено повышение уровня ПСА до 164 нг/мл. В октябре выполнена трансректальная биопсия предстательной железы под контролем УЗИ. При гистологическом исследовании картина ацинарной аденокарциномы 8 (4 + 4) баллов по Глиссону, занимающей до 70–90% площади биоптатов.

Для дообследования и выработки дальнейшей тактики лечения самостоятельно обратился в МНИОИ им. П.А. Герцена. В институте проведено комплексное обследование, направленное на стадирование опухолевого процесса, включающее компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки, органов брюшной полости и забрюшинного пространства, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ), магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов малого таза и регионарных лимфатических узлов, остеосцинтиграфию (ОСГ). По данным инструментального обследования установлен диагноз «мГЧРПЖ IV стадии cT3bN1M1b (метастазы в лимфатических узлах, костях)».

По данным КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства от 2 ноября 2020 г. отмечено увеличение парааортальных лимфоузлов до 22 мм на уровне общей правой подвздошной артерии справа 18 × 24 мм. По данным МРТ органов малого таза от 3 ноября 2020 г. предстательная железа размером 4,9 × 3,8 × 4,2 см с неровными, недостаточно четкими, тяжистыми контурами гетерогенной структуры. Контур железы достаточно четкие, тяжистые в верхнезадних (на уровне семенных пузырьков) и нижнезадних отделах. В верхнелевом отделе предста-

тельной железы выявляется участок неоднородного пониженного МР-сигнала размерами 2,9 × 1,8 см. Капсула тягистая, на отдельных сканах недостаточно отчетливо дифференцируется, что не исключает ее вовлечение в процесс. В правой подвздошной области и забрюшинном пространстве преимущественно на уровне правой подвздошной артерии определяются многочисленные увеличенные лимфатические узлы максимальным размером 1,5 × 2,6 × 1,8 см. По данным ОСГ в режиме «все тело» определяется метастатический очаг в правой подвздошной кости, в левой седалищной кости, в IV грудном позвонке. По данным КТ органов грудной клетки от 2 ноября 2020 г. очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено.

Учитывая незначительный объем поражения, отсутствие висцеральных метастазов и наличие трех очагов в костях скелета, а также отягощенную кардиальную патологию, пациенту рекомендована комбинированная терапия, основанная на АДТ в сочетании с антиандрогеном второго поколения (энзалутамидом).

С ноября 2020 г. по настоящее время пациент получает терапию энзалутамидом в сочетании с агонистами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (аЛГРГ). На фоне данного лечения у больного отмечены частичный ответ по данным МРТ органов малого таза, стабилизация процесса по данным ОСГ, положительная динамика по уровню ПСА (0,16 нг/мл в сентябре 2021 г.), а также достигнут положительный клинический ответ в виде нормализации мочеиспускания. Без признаков прогрессирования заболевания пациент находится 11 мес.

ОБСУЖДЕНИЕ

Основанием выбора терапевтического подхода в данном клиническом случае стали результаты многоцентровых исследований ENZAMET и ARCHES, показавшие эффективность комбинации энзалутамида совместно с АДТ у большинства подгрупп пациентов с мГЧРПЖ, включая пациентов с низкой распространенностью метастатического процесса. О преимуществах избранной тактики лечения свидетельствуют полученные результаты, демонстрирующие улучшение показателей общей выживаемости без клинического и биохимического прогрессирования по сравнению с группой контроля, а также достоверное снижение риска прогрессирования заболевания или смерти. В приведенном клиническом случае у пациента с мГЧРПЖ IV стадии продемонстрирован длительный контроль над заболеванием, проявившийся в виде стабилизации процесса и частичного ответа согласно результатам инструментальных методов обследования (МРТ, ОСГ), положительной динамики лабораторных показателей (уровень ПСА), а также восстановления качества жизни путем нормализации мочеиспускания. На сегодняшний день, учитывая несколько возможных опций лекарственного лечения при мГЧРПЖ, нужно взвешенно и рационально подходить к выбору режима терапии. Необходимо оценить распространенность онкологического процесса, включающую поражение висце-

ральных органов и костей [23]. Данному пациенту, учитывая незначительный объем поражения, отсутствие висцеральных метастазов и наличие трех очагов в костях скелета, было рекомендовано назначение комбинированной терапии, основанной на АДТ в сочетании с энзалутамидом. Под нашим наблюдением без признаков прогрессирования заболевания пациент находится 11 мес.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Пациент Р., 1948 года рождения. Из анамнеза известно, что при обследовании по месту жительства в феврале 2019 г. отмечено повышение уровня ПСА до 367 нг/мл. В феврале выполнена трансректальная биопсия предстательной железы под контролем УЗИ. При гистологическом исследовании картина ацинарной аденокарциномы 10 (5 + 5) баллов по Глиссону. По данным комплексного обследования, включившего КТ органов грудной клетки, органов брюшной полости и забрюшинного пространства, УЗИ органов малого таза и МРТ органов малого таза, у пациента выявлены множественные метастазы в костях. По данным инструментального обследования установлен клинический диагноз «РПЖ IV стадии cT3bN1M1b (метастазы в лимфатических узлах, костях)».

В марте 2019 г. больному назначены гормональная терапия в режиме максимальной андрогенной блокады (МAB) и терапия остеомодифицирующими агентами. Уровень ПСА снизился с 367 до 38 нг/мл. С августа по сентябрь 2019 г. на фоне терапии МAB отмечено биохимическое прогрессирование заболевания (рост уровня ПСА до 189 нг/мл). Установлен диагноз КРРПЖ (уровень тестостерона 22 нг/дл). В августе 2019 г. терапия антиандрогенами 1-го поколения отменена.

В сентябре 2019 г. по поводу КРРПЖ пациенту назначена химиотерапия препаратом доцетаксел в стандартной дозе 75 мг/м² 1 раз в 3 нед. в комбинации с аЛГРГ. С сентября 2019 по февраль 2020 г. пациенту проведено 6 курсов химиотерапии. Лечение осложнилось явлениями гематологической токсичности (тромбоцитопения 3-й ст., фебрильная нейтропения). На фоне терапии уровень ПСА снизился с 189 до 16 нг/мл. По данным инструментальных методов обследования отмечена стабилизация опухолевого процесса. Далее пациент продолжил получать терапию аЛГРГ. С июля по август 2020 г. у пациента отмечен рост уровня ПСА в трех последовательных измерениях до 64 нг/мл. По данным ОСГ отмечено радиологическое прогрессирование заболевания в виде появления новых метастазов в костях.

С сентября по декабрь 2020 г. пациенту проведено 4 курса химиотерапии препаратом кабацитаксел в дозе 20 мг/м². Уровень ПСА снизился с 64 до 24 нг/мл. С ноября по декабрь 2020 г. у пациента отмечен рост уровня ПСА в трех последовательных измерениях до 68 нг/мл, а также появление выраженного болевого синдрома. Учитывая прогрессирование заболевания, терапия кабацитакселем прекращена. Несмотря на профилактическое назначение колониестимулирующих факторов, на фоне терапии у пациента отмечена клинически значимая гема-

тологическая токсичность (лейкопения 3-й ст., тромбоцитопения 3-й ст.). Пациент для дообследования и выработки дальнейшей тактики лечения самостоятельно обратился в МНИОИ им. П.А. Герцена.

Учитывая объем проведенной ранее терапии, исчерпанность опций лекарственного лечения, пациенту рекомендована терапия препаратом энзалутамид. С января 2021 г. пациенту была начата терапия энзалутамидом в дозе 160 мг ежедневно. На фоне данного варианта лечения у пациента отмечены положительная динамика по уровню ПСА (с 89 до 12 нг/мл), снижение выраженности болевого синдрома, стабилизация процесса по данным радиологического обследования. Без признаков прогрессирования заболевания пациент находится 9 мес.

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день в ряде клинических исследований III фазы (PREVAIL, AFFIRM) энзалутамид показал свою эффективность и переносимость у больных КРРПЖ, о чем свидетельствуют показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования [17, 18]. В исследовании AFFIRM на момент промежуточного анализа отмечено достоверное преимущество энзалутамида в виде снижения риска смерти на 37% по сравнению с плацебо (ОР 0,63; 95% ДИ 0,53–0,75; $p < 0,001$). Прием энзалутамида был ассоциирован с достоверным улучшением всех вторичных конечных точек по сравнению с плацебо, включая выживаемость без прогрессирования и частоту ответа со стороны ПСА [18]. Важный фактор, на который хотелось бы обратить внимание, – это качество жизни. В данном исследовании было показано, что те пациенты, которые получали препарат энзалутамид, имели лучшие показатели общесоматического статуса в виде снижения частоты развития костных осложнений, улучшения двигательной активности, а также снижения интенсивности болевого синдрома [18, 24]. Данный кли-

нический пример демонстрирует улучшение качества жизни пациента путем снижения болевого синдрома на фоне энзалутамида, а также эффективность проводимой терапии. Пациенту с КРРПЖ, получившему несколько линий цитотоксических препаратов, терапия энзалутамидом помогла достичь положительной динамики по уровню ПСА и стабилизации процесса по данным инструментальных методов обследования. В исследовании PREVAIL также изучалась переносимость препарата энзалутамид. В целом на фоне применения данного препарата зарегистрирован благоприятный профиль токсичности. Из основных побочных реакций в данном исследовании были отмечены: утомляемость (36% в группе энзалутамида и 26% в группе контроля), боль в спине (27 и 22%), запор (22 и 17%) и артралгия (20 и 16%). С большей частотой в группе энзалутамида, чем в группе с плацебо, отмечены такие нежелательные явления, как приливы (18 и 8%) и артериальная гипертензия (13 и 4%) [17]. В нашем клиническом примере у пациента отмечена удовлетворительная переносимость данного режима. Из основных побочных реакций отмечены колебания артериального давления (АД) и приливы. Однако, учитывая возраст пациента, возможно, это было связано с декомпенсацией сопутствующей кардиальной патологии. После коррекции кардиотропной терапии удалось добиться нормализации АД. Под нашим наблюдением без признаков прогрессирования заболевания пациент находится 9 мес.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные клинические случаи демонстрируют высокую эффективность препарата энзалутамид у пациентов с мГЧРПЖ и КРРПЖ.



Поступила / Received 01.09.2021

Поступила после рецензирования / Revised 19.10.2021

Принята в печать / Accepted 27.10.2021

Список литературы / References

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. *Злокачественные новообразования в России в 2019 г. (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»; 2020. 252 с. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shahzadova A.O. *Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality)*. Moscow: Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 2020. 252 p. (In Russ.).
- Tannock I.F., Osoba D., Stockler M.R., Ernst D.S., Neville A.J., Moore M.J. et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol*. 1996;14(6):1756–1764. <https://doi.org/10.1200/jco.1996.14.6.1756>.
- Sweeney C.J., Monaco F.J., Jung S.H., Wasielewski M.J., Picus J., Ansari R.H. et al. A phase II Hoosier Oncology Group study of vinorelbine and estramustine phosphate in hormone-refractory prostate cancer. *Ann Oncol*. 2002;13(3):435–440. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdf029>.
- Nakabayashi M., Ling J., Xie W., Regan M.M., Oh W.K. Response to vinorelbine with or without estramustine as second-line chemotherapy in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Cancer J*. 2007;13(2):125–129. <https://doi.org/10.1097/PP0.0b013e3180465940>.
- Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R., Horti J., Pluzanska A., Chi K.N. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(15):1502–1512. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040720>.
- Petrylak D.P., Tangen C.M., Hussain M.H., Lara P.N. Jr, Jones J.A., Taplin M.E. et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(15):1513–1520. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa041318>.
- Ryan C.J., Smith M.R., de Bono J.S., Molina A., Logothetis C.J., de Souza P. et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*. 2013;368(2):138–148. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209096>.
- Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D.E., Loriot Y., Sternberg C.N., Higano C.S. et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*. 2014;371(5):424–433. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1405095>.
- Scher H.I., Fizazi K., Saad F., Taplin M.E., Sternberg C.N., Miller K. et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012;367(13):1187–1197. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1207506>.
- Fizazi K., Scher H.I., Molina A., Logothetis C.J., Chi K.N., Jones R.J. et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2012;13(10):983–992. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70379-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70379-0).
- Kyriakopoulos C.E., Chen Y.H., Carducci M.A., Liu G., Jarrard D.F., Hahn N.M. et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(11):1080–1087. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.3657>.
- James N.D., Sydes M.R., Clarke N.W., Mason M.D., Dearnaley D.P., Spears M.R. et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10024):1163–1177. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01037-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01037-5).

13. Gravis G., Fizazi K., Joly F., Oudard S., Priou F., Esterni B. et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;14(2):149–158. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70560-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70560-0).
14. Gravis G., Boher J.M., Joly F., Soulié M., Albiges L., Priou F. et al. Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial. *Eur Urol.* 2016;70(2):256–262. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.11.005>.
15. Fizazi K., Tran N., Fein L., Matsubara N., Rodriguez-Antolin A., Alekseev B.Y. et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(5):686–700. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30082-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30082-8).
16. James N.D., de Bono J.S., Spears M.R., Clarke N.W., Mason M.D., Dearnaley D.P. et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med.* 2017;377(4):338–351. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1702900>.
17. Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D.E., Loriot Y., Sternberg C.N., Higano C.S. et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014;371(5):424–433. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1405095>.
18. Scher H.I., Fizazi K., Saad F., Taplin M.E., Sternberg C.N., Miller K. et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012;367(13):1187–1197. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1207506>.
19. Hussain M., Fizazi K., Saad F., Rathenborg P., Shore N., Ferreira U. et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(26):2465–2474. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800536>.
20. Armstrong A.J., Szmulewitz R.Z., Petrylak D.P., Holzbeierlein J., Villers A., Azad A. et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(32):2974–2986. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00799>.
21. Armstrong A.J., Iguchi T., Azad A.A., Szmulewitz R.Z., Holzbeierlein J., Villers A. et al. LBA25 – Final overall survival (OS) analysis from ARCHES: A phase III, randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled study of enzalutamide (ENZA) + androgen deprivation therapy (ADT) in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC). *Ann Oncol.* 2021;32(5 Suppl): S1300–S1301. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.2101>.
22. Davis I.D., Martin A.J., Stockler M.R., Begbie S., Chi K.N., Chowdhury S. et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(2):121–131. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903835>.
23. Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А., Карабина Е.В., Крылов В.В., Матвеев В.Б. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака предстательной железы. *Злокачественные опухоли.* 2020;10(3s2–1):556–572. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-33>.
24. Nosov D.A., Volkova M.I., Gladkov O.A., Karabina E.V., Krylov V.V., Matveev V.B. et al. Practical guidelines for the treatment of prostate cancer. *Zlokachestvennyye opukholy = Malignant Tumors.* 2020;10(3s2–1):556–572. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-33>.
25. Fizazi K., Scher H.I., Miller K., Basch E., Sternberg C.N., Cella D. et al. Effect of enzalutamide on time to first skeletal-related event, pain, and quality of life in men with castration-resistant prostate cancer: results from the randomised, phase 3 AFFIRM trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(10):1147–1156. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70303-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70303-1).

Информация об авторах:

Устинова Татьяна Васильевна, врач-онколог отделения химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-2061-0522>; SPIN-код: 3638-0120; AuthorID: 951518; t.v.rafeyenko@gmail.com

Болотина Лариса Владимировна, д.м.н., заведующая отделением химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>; SPIN-код: 2787-5414; AuthorID: 594953; lbolotina@yandex.ru

Пайчадзе Анна Александровна, к.м.н., научный сотрудник отделения химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0001-7912-8055>; SPIN-код: 7492-2030; AuthorID: 936943; paian@mail.ru

Качмазов Андрей Александрович, младший научный сотрудник отделения химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0001-5530-3234>; andrewkachmazov@gmail.com

Феденко Александр Александрович, д.м.н., руководитель отдела лекарственного лечения опухолей, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>; SPIN-код: 9847-7668; AuthorID: 823233; fedenko@eesg.ru

Каприн Андрей Дмитриевич, академик РАН, профессор, генеральный директор, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>; SPIN-код: 1759-8101; AuthorID: 96775; kaprin@mail.ru

Information about the authors:

Tatyana V. Ustinova, Oncologist, Department of Chemotherapy, Department of Drug Treatment of Tumors, Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2061-0522>; t.v.rafeyenko@gmail.com

Larisa V. Bolotina, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy, Department of Drug Treatment of Tumors, Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>; lbolotina@yandex.ru

Anna A. Paichadze, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Chemotherapy Department, Department of Tumor Drug Treatment, Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7912-8055>; paian@mail.ru

Andrei A. Kachmazov, Junior Researcher, Department of Chemotherapy, Department of Drug Treatment of Tumors, Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5530-3234>; andrewkachmazov@gmail.com

Alexander A. Fedenko, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Tumor Drug Treatment, Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>; fedenko@eesg.ru

Andrei D. Kaprin, Acad. RAS, Professor, General Director, Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>; kaprin@mail.ru